



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

EGFR-TKI 標靶治療藥品用於晚期及轉移性非小細胞肺癌 —療效直接比較之文獻回顧

張人予¹, 陳如如²

前言

依據我國衛生福利部國民健康署癌症登記中心於 2015 年 2 月出版之民國 101 年癌症登記報告，在 2010 年，肺、支氣管及氣管惡性腫瘤死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 19.67%，為台灣十大癌症死亡率不分性別排名之首^[1]。

依照組織類型、治療策略和預後反應的不同，肺癌主要分為小細胞肺癌(small cell lung cancer)和非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) 兩大類，前者約佔所有肺癌的 13%，後者約佔 87%。非小細胞肺癌主要有三大類型，包含肺腺癌、鱗狀細胞癌及大細胞癌，其中以肺腺癌比例最高。依據非小細胞肺癌分期，Stage IIIb 為晚期非小細胞肺癌(advanced NSCLC)，約有 40% 以上的病人在被診斷出非小細胞肺癌時，已是 Stage IV 轉移性非小細胞肺癌(metastatic NSCLC)^[2-6]。

手術、放射線治療（以下簡稱放療）、化學藥物治療（以下簡稱化療）及標靶藥物治療為目前非小細胞肺癌最常採用的治療方式，一般會依據疾病狀態，採單一方式治療或併用多種治療方式。

第 III 期以上的病人一般建議併用多種治療方式，第 IIIb 期以上的病人，一般而言已不建議手術切除，通常會給予病人合併化學及放射線治療。第 IV 期的病人腫瘤已有轉移情形，治療除考慮腫瘤侵犯情形外，須同時考量病人既有疾病、日常體能狀態(performance status, PS)、病理組織與分子遺傳特徵、病人意願等因素，以決定化療、標靶治療、放療或支持性療法等治療處置，而化療及標靶治療又可分為一線、二線、後線及維持治療^[2, 6]。

現行晚期及轉移性非小細胞肺癌治療

在傳統化學治療方面，現行使用之藥品包括含鉑藥品（如 cisplatin、carboplatin）與

¹國立臺灣大學臨床藥學研究所

²財團法人醫藥品查驗中心醫療科技評估組



非含鉑藥品（如 etoposide、mitomycin、ifosfamide、topotecan、irinotecan、paclitaxel、docetaxel、vinblastine、vinorelbine、gemcitabine、pemetrexed）。一般使用含鉑雙藥治療 (platinum-based doublets)，組合包含 carboplatin/paclitaxel, cisplatin/docetaxel, cisplatin/paclitaxel, cisplatin/gemcitabine, cisplatin/vinorelbine, cisplatin/irinotecan... 等^[6]。

在標靶藥物方面，腫瘤組織的分子遺傳特徵已成為近期癌症治療與預後的重要依據。有關近年研究較多之非小細胞肺癌基因突變或異常，包括 EGFR、KRAS、ALK、PIK3CA、BRAF、HER2、p161NK4a、p53，據此發展出之分子標靶治療藥物 (molecular-targeted therapy) 概分為下列兩種：大分子的單株抗體 (monoclonal antibodies)，以及小分子抑制劑 (small molecule inhibitors) 如酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs)^[3, 6-7]。

目前在非小細胞肺癌常被討論的相關標靶治療，有下列三類，台灣未上市者則不予贅述：(1) VEGF 類：例如單株抗體 bevacizumab；(2) ALK 類：目前台灣針對 ALK 轉位基因突變^[註1]的小分子標靶藥物 ALK-TKI 為 crizotinib，而 ceritinib 則僅在國外上市；(3) EGFR 類：目前使用於非小細胞肺癌的 EGFR-TKI^[註2] 包含 gefitinib, erlotinib 及 afatinib，單株抗體包含 cetuximab，cetuximab 有時會與化療併用，但其在台灣未有非小細胞肺癌之適應症。肺癌病人中，EGFR 過度表現 (overexpression) 的現象大約佔 40-80%^[4, 6-10]。

歐美診療指引針對 EGFR-TKI 用於晚期及轉移性非小細胞肺癌的使用建議，概要整理如下表：

	NCCN ^{[註3],[6]}	ASCO ^{[註4],[11]}	ESMO ^{[註5],[12-13]}
第一線治療	EGFR 突變陽性：erlotinib, afatinib	EGFR 突變陽性：erlotinib, afatinib, gefitinib	
維持治療	含鉑化療後繼續使用 erlotinib	-	含鉑化療後繼續使用 erlotinib
第二線治療	erlotinib, afatinib	erlotinib, gefitinib	erlotinib
後線治療	除具 EGFR 突變，且先前使用過 gefitinib, erlotinib, afatinib 有客觀復原情形可續用，否則不應繼續用藥	未曾使用過 erlotinib 或 gefitinib，PS 0-3：建議使用 erlotinib	EGFR 狀態未知或 EGFR 無突變，PS 0-3：可使用 EGFR-TKI

註¹ 一般而言，具 ALK 轉位基因突變的病人可能對 EGFR-TKI 無反應。

註² 約有 25% 肺腺癌病人具有 KRAS 突變，而具有 KRAS 突變的病人相較於無 KRAS 突變的病人通常具有較差的預後，且對於含鉑化療/vinorelbine 化療及 EGFR-TKI 等治療反應較差。一般而言 EGFR, ALK, KRAS 的突變極少同時見於同一病人。

註³ National Comprehensive Cancer Network 美國國家癌症資訊網

註⁴ American Society of Clinical Oncology 美國臨床腫瘤學會

註⁵ European Society for Medical Oncology 歐洲腫瘤醫學會



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

因 EGFR-TKI 類的標靶治療相較於其他標靶治療已有較多的選擇，而 EGFR 突變在亞洲人種也高達 50%，且以組織學來說在晚期及轉移性非小細胞肺癌的病人治療上確有其地位^[6]，故本篇欲對此類藥品間的差異做更多的探討。

最早於我國上市，用於非小細胞肺癌的 EGFR-TKI 標靶治療藥物為 2003 年上市之 gefitinib，第二個此類藥物 erlotinib 則在 2006 年上市，最新的藥物為 afatinib。

EGFR-TKI 療效直接比較之文獻回顧

回顧診療指引及相關 HTA 機構之評估報告，尚未有針對上述三個 TKIs 間相對療效的直接比較。故擬透過制定目標 PICOS，使用 Pubmed/Cochrane 等電子資料庫，以系統性文獻回顧方法學，彙整目前相關隨機分派對照試驗的文獻，並進行臨床試驗相關網站的搜尋，以避免遺漏相關試驗。之後進行文獻回顧，再統合文獻回顧的結果進行分析及討論，比較三個同是 EGFR-TKI 的標靶藥物 afatinib, erlotinib, gefitinib 在治療非小細胞肺癌之相對療效及安全性。

經搜尋及文獻篩選，合計共 4 篇第 II 期及第 III 期 EGFR-TKI 直接比較之隨機分配對照試驗，包含已有結果發表的 Kim *et al.* 試驗^[14]、LUX-lung 試驗^[15]及結果尚未發表之 LUX-lung 7 試驗^[16]，與尚在收納受試者的 NCT01955421 試驗^[17]。各試驗基本資料摘要如下表：

臨床試驗	試驗期數	比較藥品	何種治療	病人族群	試驗地點	收納人數
LUX-lung 7 [註 6],[14]	IIb	afatinib v.s. gefitinib	第一線	肺腺癌 EGFR 突變陽性	多國多中心	316
LUX-lung 8 2015 ^[15]	III	afatinib v.s. erlotinib	第二線 (接受含鉑化療失敗者)	鱗狀細胞癌 不分 EGFR 突變狀態	多國多中心	795
Kim <i>et al.</i> 2012 ^[16]	II	gefitinib v.s. erlotinib	第二線 (接受第一線化療失敗者)	非小細胞肺癌 不分 EGFR 突變狀態	韓國	96
NCT01955421 [註 7],[17]	II	gefitinib v.s. erlotinib	以分層隨機分派方式收納第一線、第二線及維持治療之病人	非小細胞肺癌 EGFR 突變陽性	中國	224

註⁶ 試驗預計結束日期：2016/12

註⁷ 試驗預計結束日期：2016/06

致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

已有結果發表之 LUX-lung 8 試驗及 Kim *et al.* 試驗皆是針對第二線治療進行 EGFR-TKI 療效的直接比較，兩項試驗皆未特別針對 EGFR 突變進行病人篩選^[註 8]。其中 LUX-lung 8 試驗僅收納鱗狀細胞癌的病人，比較 afatinib 及 erlotinib 在療效及安全性上的差異；Kim *et al.* 試驗僅在韓國單中心進行，收納之非小細胞肺癌病人則是不分組織學型態，比較 gefitinib 及 erlotinib 在療效及安全性上的差異。

Kim *et al.* 試驗的結果顯示，做為第二線治療，gefitinib 相較於 erlotinib，在腫瘤反應率(47.9% vs. 39.6%, p=0.269)、無惡化存活期(4.9 個 vs. 3.1 個月, p=0.336)及生活品質方面，並無統計上顯著的差異。兩藥最常出現的副作用皆為皮疹。雖然此試驗各項療效指標皆顯示兩者並無統計上顯著的差異，但試驗僅收納 96 個病人(gefitinib 組及 erlotinib 組各 48 個病人)，亦可能因為樣本數太小，不具足夠檢定力偵測到 gefitinib 及 erlotinib 的療效差異。

LUX-lung 8 試驗結果顯示，做為第二線治療，afatinib 相較於 erlotinib，在無惡化存活期(中位數 2.6 個月 vs. 1.9 個月)、整體存活期(中位數 7.9 個月 vs. 6.8 個月)、及 6、12、18 個月的存活率，以及健康相關生活品質，有較好的療效。afatinib 相較於 erlotinib 可以顯著改善咳嗽症狀，及延後呼吸困難與疼痛症狀惡化發生的時間；但對於呼吸困難與疼痛症狀上的改善或延後咳嗽症狀惡化發生的時間則無顯著差異。afatinib 最常產生的藥物相關不良反應為腹瀉、脫水、急性腎衰竭，erlotinib 則為腹瀉。此試驗雖然可以看出 afatinib 及 erlotinib 在療效上有顯著差異，但兩者在無惡化存活期以及整體存活期中位數的差異皆不到 1 個月。因試驗收納排除病人的條件限縮，故此試驗結果應用範圍僅限於鱗狀細胞癌病人。

尚未發表結果之試驗，僅 LUX-lung 7 試驗為針對 EGFR 突變陽性的肺腺癌病人之第一線治療的比較，也是目前唯一 EGFR-TKI 做為第一線治療的直接比較試驗，及第一個直接比較 afatinib 及 gefitinib 療效的試驗。此試驗為多國多中心試驗，收納包含澳洲、加拿大、中國、法國、德國、香港、愛爾蘭、挪威、新加坡、南韓、西班牙、瑞典、台灣以及英國共 316 位病人。此試驗的結果值得期待，但試驗結果適用範圍則可能僅限於肺腺癌之病人。

NCT01955421 試驗僅於中國執行，目前仍在收納病人的階段，將收納 224 位病人進行分析。此試驗與 Kim *et al.* 一樣為比較 gefitinib 及 erlotinib 療效，但不限於第二線治療的病人。本試驗採用分層隨機分派的方式，分別收納第一線、第二線及維持治療的病人，且僅限於具有 EGFR 突變陽性的病人^[註 9]。

註⁸ Kim *et al.* 所收納之病人為 EGFR 突變或具有 EGFR 突變高風險因子(女性、肺腺癌、未吸菸者)
註⁹ 依據診療指引，一般而言第一線治療僅用於 EGFR 突變陽性病人，而第二線治療則無限制



結語

總結而言，目前 gefitinib 與 erlotinib 用於晚期及轉移性非小細胞肺癌第二線治療，並無研究顯示有療效上顯著的差異，而在鱗狀細胞癌病人，afatinib 相較於 erlotinib 做為第二線治療有較好的療效。afatinib 與 gefitinib 用於肺腺癌病人第一線治療的療效比較，則期待於明年底完成的 LUX-lung 7 試驗結果。

參考文獻

1. 中華民國 101 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署
<http://www.hpa.gov.tw/Bhpnet/Portal/File/StatisticsFile/201504290915220898/101年癌症登記年報.pdf>. Published 2015. Accessed August 31, 2015.
2. [妥復克膜衣錠]醫療科技評估報告. 財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組.
http://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/25505_1_Giotrif%20Film-Coated%20Tablets評估報告.pdf. Published 2013. Accessed August 31, 2015
3. 曾嶽元. 非小細胞肺癌的回顧與標靶治療現況. 生物醫學, 2010; 3(1): 332-350.
4. Wahbah M, Boroumand N, et al. Changing trends in the distribution of the histologic types of lung cancer: a review of 4,439 cases. Annals of diagnostic pathology 2007; 11(2): 89-96.
5. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groups in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. J Thorac Oncol 2007; 2:706.
6. Non-Small Cell Lung Cancer v.7 2015. National Comprehensive Cancer Network.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf Published 2015. Accessed September 1, 2015.
7. Finberg KE, Sequist LV, et al. Mucinous differentiation correlates with absence of EGFR mutation and presence of KRAS mutation in lung adenocarcinomas with bronchioloalveolar features. The Journal of Molecular Diagnostics 2007; 9(3): 320-326
8. 全民健康保險藥品給付規定 -104 年版 .



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

[http://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/27710_2_全民健康保險藥品給付規定-104年版\(整份帶走\).pdf](http://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/27710_2_全民健康保險藥品給付規定-104年版(整份帶走).pdf) Published 2015. Accessed September 2, 2015

9. Pallis AG, Syrigos KN. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of NSCLC. *Lung Cancer* 2013; 80(2): 120-130.
10. 蕭暉議, 姜乃榕, 謝興邦. 間變性淋巴瘤激酶(ALK)抑制劑: 肺癌新突破. *台灣癌症醫學會雜誌* 2011; 27(4): 143-156
11. Gregory AM, Sarah T, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015; 33: [Epub ahead of print]
12. D'addario G, Früh M, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21: v116-v119.
13. Besse B, Adjei A, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Annals of Oncology* 2014; 25(8): 1475-1484.
14. Kim ST, et al. Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy. *Lung Cancer* 2012; 75(1): 82-88
15. Soria JC, Felip E, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2015; 16(8): 897-907
16. LUX-Lung 7: A Phase IIB Trial of Afatinib(BIBW2992) Versus Gefitinib for the Treatment of 1st Line EGFR Mutation Positive Adenocarcinoma of the Lung. *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01466660> Accessed September 7, 2015.
17. Erlotinib 100mg qd Versus Gefitinib 250mg qd for EGFR Mutant NSCLC (NSCLC EGFR TKI). *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01955421> Accessed September 7, 2015.